

Richtlijn: Behandeling irresecabel stadium III NKCLC

Een grote proportie van de patiënten met lokaal gevorderd NKCLC is van bij diagnose oncologisch inoperabel, namelijk met deze met bulky IIIA (T1-3N2) en met IIIB (elke T4 of N3).

- Patiënten met non-bulky IIIA-N2 en selecte patiënten met T4N0-1 tumoren (sulcus superior tumoren, soms centrale T4 tumoren), kunnen na inductie chemo- of chemoradiotherapie operabel zijn (cf. *Richtlijn Behandeling van potentieel resecabel stadium III NKCLC*).
- Patiënten met stadium IIIB NKCLC op basis van maligne pleurale uitstorting worden behandeld zoals patiënten met gevorderd stadium (cf. *Richtlijn Behandeling gevorderde stadia NKCLC*).

Radiotherapie

Radiotherapie is de hoeksteen in de behandeling van lokaal gevorderd irresecabel NKCLC. Het standaard schema is één fractie per dag, vijf fracties per week tot een totale dosis van 60-66Gy. Na radiotherapie alleen blijft de overleving echter zeer teleurstellend, zowel ten gevolge van een slechte locale controle (biptisch slechts 20% lokale controle) als van het optreden van metastasen op afstand. Het optimaliseren van de radiotherapie heeft primair tot doel de locale controle te verbeteren, wat zich verder zou moeten vertalen in betere overleving. Volgende strategieën worden bestudeerd:

- *Dosisescalatie*: fase I en II studies suggereren een voordeel (totale doses hoger dan 60-66Gy, met standaard fractionering van 1.8-2Gy) en tonen aan dat matige dosisescalatie (70-74Gy) goed getolereerd wordt. Momenteel wordt 60Gy/2Gy prospectief vergeleken met 74Gy/2Gy, in het kader van concurrente chemo-radiotherapie (zie verder).
- Het nadeel van zuivere dosisescalatie is dat de totale behandelingsduur verlengd wordt, wat aanleiding kan geven tot verminderd tumoricide effect ten gevolge van tumor repopulatie. Daarom worden ook schema's met een kortere totale behandelingsduur (*acceleratie*) uitgetest: Een verkorting van de totale behandelingsduur kan bekomen worden door meerdere kleinere (<1.8Gy) fracties per dag te geven (*hyperfractionering*) of door eenmaal daags grotere (>2Gy) fracties te geven (*hypofractionering*).

Het nut van *geaccelereerde en/of gehyperfractioneerde* radiotherapie maakte het onderwerp uit van verschillende studies. Tot op heden is CHART (Continuous Hyperfractionated and Accelerated RadioTherapy) de enige studie die een significant voordeel in overleving aantoonde voor gehyperfractioneerde acceleratie, meer praktische adaptaties zonder weekend bestraling toonden geen voordeel (CHARTWEL) of werden beëindigd omwille van traag verloop (HART). De RTOG 83-11 studie toonde dan weer geen voordeel van hyperfractionatie aan met doses hoger dan 69.6Gy/1.2Gy twee maal daags. Deze behandelingsmethoden blijven derhalve momenteel beperkt tot onderzoeksprotocollen.

Gecombineerde chemoradiotherapie

Gerandomiseerde studies en enkele meta-analyses tonen aan dat de combinatie van cisplatine-gebaseerde chemotherapie en radiotherapie betere resultaten geeft dan radiotherapie alleen (13% reductie in sterfte, absoluut voordeel in overleving van 4% op 2 jaar). Aan fitte patiënten dient dan ook combinatie behandeling te worden voorgesteld.

- *Sequentiële chemoradiotherapie*: de vroegste chemoradiotherapie studies vergeleken standaard radiotherapie met inductie chemotherapie gevolgd door dezelfde radiotherapie. Allen toonden een significant voordeel in metastasevrije en algemene overleving met de combinatie.
- *Concurrente chemoradiotherapie*: omdat de resultaten toch nog weinig bevredigend bleven, werden concurrente chemo-radiotherapie schema's intensief bestudeerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de synergie tussen beide behandelingen. Meerdere gerandomiseerde studies en recente meta-analyses tonen een significant voordeel voor de concurrente schema's, zowel tov radiotherapie alleen als tov de sequentiële schema's, doch ten koste van een verhoogde (voornamelijk slokdarm) toxiciteit. Bij patiënten in goede algemene toestand, bij wie het

tumorvolume het toelaat (bijv. $V_{\text{long20}} < 35$), verdient een concurrent schema de voorkeur. De optimale dosis en fractionering van de radiotherapie alsook de optimale combinatie van chemotherapeutica zijn tot op heden echter niet vastgesteld. Een nadeel van deze strategie is immers dat geen enkele moderne cisplatine-gebaseerde chemotherapie in volle systemische dosis concurrent met radiotherapie kan gegeven worden (cf. hieronder). Dit vormt het onderwerp van prospectieve gerandomiseerde studies.

- *Inductie of consolidatie therapie*: noch consolidatie therapie met docetaxel (HOG studie) na concurrente chemo-radiotherapie, noch inductie therapie voorafgaand aan een concurrent schema hebben hun voordeel formeel bewezen. Op basis van het klinisch oordeel echter dat een systemische dosis chemotherapie in deze context noodzakelijk is om microscopische metastasering te controleren, worden er meestal een tweetal cycli (neo-)adjuvante chemotherapie aan de gecombineerde behandeling geassocieerd.
- De additie van *targeted therapy* in combinatie chemo-radiotherapie schema's dient momenteel beperkt te worden tot het gebruik in onderzoeksprotocollen, mede gezien onverwachte toxiciteit en een onverwacht nadelig effect op de overleving kunnen optreden.
- Gezien het hoge risico op primair cerebraal herval wordt *profylactische pancraniële bestraling* getest in prospectieve klinische studies.

Aanbevelingen radiotherapie:

Doelvolumen

- Tumor en aangetaste klieren (op basis van CT met contrast en PET scan en/of pathologische confirmatie door mediastinoscopie/EBUS/EUS). Onder voorwaarde van een correcte oppuntstelling van de lymfeklierstatus, is een electieve klierbestraling niet geïndiceerd.

Dosis

- Bij concurrente therapie of bij gunstige respons op chemotherapie: 66-70Gy/2Gy in 6.5 tot 7 weken.
- Voor oudere patiënten zonder chemotherapie of bij progressie onder chemotherapie: 39 tot 54Gy/3Gy.

Vorbereiding en planning voor met opzet curatieve bestralingen

- 3D planning met CT in bestralingshouding.
- Bepalen van Dosis Volume Histograms (DVH) van doelvolumen (CTV, PTV) en kritische organen (myelum $< 50\text{Gy}$, $V_{\text{long20}} < 37\%$ voor de sequentiële schema's, $< 35\%$ voor de concurrente schema's).
- Planning met longcorrectie.
- Het tijdsinterval tussen de toediening van de sensitiserende chemotherapie (Cisplatine) en de radiotherapie dient idealiter tot 2 uur beperkt te worden.
- Voor verdere details verwijzen we naar de consensus publicatie van Senan et al.

Aanbevelingen chemotherapie

Net zoals bij geavanceerde stadia verdienen moderne cisplatine-gebaseerde doublets de voorkeur, bijv. cisplatine in combinatie met Gemcitabine of een taxaan.

In *sequentiële behandeling* worden 2 tot 4 cycli inductie chemotherapie aan volle systemische dosis gegeven, d.w.z.

- Cisplatin 75-80 mg/m² op dag 1; Gemcitabine 1250 mg/m² op dag 1 en 8; cyclusduur 3 weken,
- Of: Cisplatine 75 mg/m² op dag 1; Docetaxel 75 mg/m² op dag 1, cyclusduur 3 weken.

In *concurrente behandeling* is het niet mogelijk volle dosis van de moderne schema's te geven:

- Het klassieke SWOG schema (Cisplatine 50 mg/m² op dag 1 en 8, samen met Etoposide 50 mg/m² op dagen 1-5, cyclusduur 3 weken), kan in volle dosis concurrent met radiotherapie gegeven worden.

- Wanneer 3^{de} generatie chemotherapeutica concurrent met radiotherapie gegeven worden, zijn de maximaal haalbare richtdoses de volgende
 - Gemcitabine: max. 300 mg/m² per week. (cave pulmonale toxiciteit zo hoger)
 - Docetaxel: max. 20 mg/m² per week.
 - Momenteel loopt fase III onderzoek met Cisplatine-Pemetrexed in systemische dosis.

Literatuur

Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17:473-83.

Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 1990; 8:1543-1555.

Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990; 323:940-945.

Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5910-5917.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-2699.

Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26:5755-60.

Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26:2450-6.

Le P echoux et al. Meta-analysis on individual patient data of sequential vs. concurrent chemo-radiotherapy in LA-NSCLC. Proc WLCC 2006

Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy for NSCLC (Cochrane review). *Cochrane Library*, 2002, issue 2, Oxford.

Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Int Med* 1996; 125:723-729.

Rosenzweig KE, Fox JL, Yorke E, et al. Results of a phase I dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of inoperable non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2118-2127.

Rowell NP, O'Rourke NP. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18;(4):CD002140

Saunders M, Dische S, Barrett A et al. (on behalf of the CHART steering committee): Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in NSCLC: mature data from the randomised multi-centre trial. *Radiother Oncol* 1999; 52:137-148.

Sause W, Kolesar P, Taylor S, et al. Final results of a phase III trial in regionally advanced unresectable NSCLC: RTOG, ECOG, SWOG. *Chest* 2000; 117:358-364.

Senan S, De Ruysscher D, Giraud P, et al. Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004; 71 139-146.

Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46:87-98.

Synthese tabel : Behandeling irresecabel stadium III NKCLC

Bij fitte patiënten met irresecabel stadium III NKCLC is een combinatie van platinum gebaseerde chemotherapie (voorkeur cisplatine) en radiotherapie aangewezen, zo mogelijk in een concurrente benadering.

Radiotherapie

- Standaard schema is één fractie per dag, vijf fracties per week tot een totale dosis van 66-70 Gy, rekening houdend met de longtolerantie .
- Doelvolumen: tumor en aangetaste klieren. Na correcte lymfeklier staging is een electieve klierbestraling niet geïndiceerd.
- 3D planning met CT in bestralingshouding, bepalen van Dosis Volume Histograms (DVH) van doelvolumen en kritische organen.
- Dosisescalatie en acceleratie door hyperfractionatie of hypofractionering horen thuis in onderzoeksprotocollen. Dit geldt evenzeer voor het gebruik van profylactische pancraniële bestraling.

Chemotherapie

- In vergelijking met de sequentiële aanpak is de concurrente chemoradiotherapie superieur qua uitkomst, zij het met een verhoogde (vooral slokdarm) toxiciteit.
- Sequentiële behandeling: 2 tot 4 cycli inductie chemotherapie aan de klassieke systemische dosis, op basis van platinum en een 3^{de} generatie chemotherapeutikum.
- Concurrente behandeling: geen enkel modern platinum-gebaseerd doublet kan in volle dosis concurrent met radiotherapie worden gegeven. Het oudere schema Cisplatine-Etoposide kan wel in volle dosis met radiotherapie gecombineerd worden.
- Consolidatie chemotherapie na (of inductie chemotherapie voor) de standaard chemoradiotherapie wordt, hoewel niet formeel bewezen, meestal geassocieerd op basis van klinisch oordeel.
- Het additioneel gebruik van targeted therapy hoort thuis in de context van onderzoeksprotocollen.

Locoregionale controle

- Voor minder fitte patiënten, die geen multimodale behandeling aankunnen, of bij progressie onder chemotherapie is een bestraling van 39 tot 54 Gy in fracties van 3 Gy voor lokale controle aangewezen.